1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ChondroCelect 10.000 células/microlitro suspensión para implantación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Condrocitos autólogos, viables y caracterizados, expandidos *ex vivo*, que expresan proteínas marcadoras específicas.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de producto contiene 4 millones de condrocitos humanos autólogos en 0,4 ml de suspensión celular, lo que equivale a una concentración de 10.000 células/microlitro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para implantación.
Antes de la resuspensión, las células están sedimentadas en el fondo del vial donde forman una capa de color blanquecino y el excipiente es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reparación de lesiones sintomáticas únicase del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [ICRS]) en adultos. Pueden existir lesiones cartilaginosas asintomáticas concomitantes (grado I ó II de la ICRS). La demostración de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado en pacientes con lesiones de entre 1-5cm^2.

4.2 Posología y forma de administración

ChondroCelect debe ser administrado por un cirujano especializado y está restringido exclusivamente a uso hospitalario. ChondroCelect está destinado sólo para uso autólogo y su administración requiere desbridamiento (preparación del lecho de la lesión), sellado físico de la lesión (colocación de una membrana biológica, preferiblemente de colágeno) y rehabilitación.

Posología
La cantidad de células que hay que implantar depende del tamaño (superficie en cm^2) de la lesión del cartílago. Cada producto contiene una dosis de tratamiento individual con el número suficiente de células para tratar el tamaño de lesión predefinido, medido en el momento de obtener la biopsia. La dosis recomendada de ChondroCelect es de 0,8 a 1 millón de células/cm^2, lo que equivale a entre 80 y 100 microlitros del producto por cm^2 de lesión.

Población de edad avanzada
El uso de ChondroCelect no se ha estudiado en este grupo de edad.

Población pediátrica
No se han establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes (menores de 18 años).
Por consiguiente, ChondroCelect no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración
Para implantación.
ChondroCelect está indicado sólo para reparación autóloga de cartílago y se administra a los pacientes mediante un procedimiento de implantación de condrocitos autólogos (ICA).

La implantación de ChondroCelect debe realizarse durante una artrotomía en condiciones estériles y requiere tanto la preparación del lecho de la lesión como un sellado (membrana biológica) para fijar el implante. Se tiene que conseguir la hemostasia completa de la articulación antes de la fijación de la membrana y la implantación celular. Durante el procedimiento ACI (implante de condrocitos autólogos) es importante asegurar un buen contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso, pues dicho contacto es de importancia crucial para la regeneración óptima del tejido. En ensayos clínicos realizados con ChondroCelect se ha utilizado un colgajo de periósteo como membrana biológica. Las publicaciones científicas han demostrado que pueden usarse membranas de colágeno comercializadas como alternativa al periostio en los procedimientos de ICA. Ahora bien, ChondroCelect no se ha evaluado en combinación con membranas de colágeno en ensayos clínicos, aunque sí se ha utilizado una membrana comercializada en pacientes tratados con ChondroCelect en un programa de uso compasivo. Los datos de seguridad obtenidos en estos pacientes no indican ningún problema específico de seguridad y confirman una incidencia de hipertrofia menor que la sugerida en la bibliografía científica para el uso de membranas de colágeno frente a periostio.

Una variante técnica del procedimiento ACI es el método de cultivo celular, en el que las células se siembran en una membrana de colágeno antes de la implantación. En esta técnica es necesaria una buena fijación mediante sutura de los bordes de la membrana de colágeno para garantizar un contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso. No se recomienda el uso de pegamento de fibrina en lugar de suturas para sujetar el implante.

La implantación debe ir seguida de un programa de rehabilitación adecuado durante aproximadamente un año, según la recomendación del médico (ver sección 4.4).

En el manual del usuario de ChondroCelect se describen todos los detalles técnicos sobre los procedimientos asociados a esta técnica de implantación.
Para más información sobre la preparación y el manejo de ChondroCelect, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o al suero bovino.
ChondroCelect no debe utilizarse en caso de osteoartritis avanzada de rodilla.
Pacientes con placa de crecimiento epifisario femoral que no esté totalmente cerrada

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generalidades
ChondroCelect es un producto autólogo y en ningún caso debe ser administrado a otros pacientes.
El tratamiento debe aplazarse temporalmente en pacientes con antecedentes recientes o síntomas agudos de infección ósea o articular hasta que se confirme su recuperación.

Precauciones de empleo
Los problemas concomitantes de rodilla, como artrosis temprana, osteocondritis disecante (OCD), inestabilidad de la rodilla, lesiones cartilaginosas en otros lugares distintos al cóndilo femoral, lesiones de los ligamentos de la rodilla o del menisco, defectos de alineación en varo o en valgo (distribución anormal del peso en la rodilla) y artropatía inflamatoria, son factores que pueden complicar el cuadro. En el ensayo clínico pivotal de ChondroCelect, no se administró el tratamiento a pacientes con estos problemas concomitantes de rodilla. En la medida de lo posible, estos problemas deben corregirse antes o, como muy tarde, en el momento de la implantación de ChondroCelect.

Durante el ensayo clínico pivotal no se observó influencia alguna del índice de masa corporal (IMC) en el resultado, pero los datos bibliográficos indican que un IMC superior a 30 puede afectar negativamente el éxito del procedimiento.

Rehabilitación
Tras la implantación, el paciente debe seguir un programa de rehabilitación adecuado y reanudar la actividad física según las recomendaciones del médico. Se han preparado una serie de instrucciones para una rehabilitación adecuada en función de la localización y el tamaño de la lesión y del perfil del paciente. Una actividad demasiado temprana y enérgica puede comprometer el prendimiento del injerto y la duración del beneficio clínico de ChondroCelect. Por tanto, la rodilla intervenida debe protegerse según las recomendaciones descritas en el programa de rehabilitación para evitar lesiones precoces que puedan conducir al fracaso del injerto.
En el manual de usuario de ChondroCelect se proporcionan datos e información sobre el programa de rehabilitación adecuado.

Casos en los que no puede utilizarse ChondroCelect
En ciertos casos, es posible que los condrocitos originales del paciente no sean expandibles, o que no se cumplen los criterios para la liberación del producto, debido a una biopsia de calidad deficiente, a las características del paciente o a un fallo en la fabricación. Puede ocurrir, por tanto, que sea imposible fabricar ChondroCelect. El cirujano será informado lo antes posible y tendrá que buscar un tratamiento alternativo para ese paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los procedimientos de ICA suelen utilizarse adhesivos de fibrina para sellar los márgenes exteriores y mejorar la estanqueidad el compartimento de la membrana biológica utilizada para cubrir la lesión. No se recomienda emplear un pegamento de fibrina dentro del lecho defectuoso del cartílago, ya que el resultado puede ser considerablemente peor (ver sección 5.3). Los adhesivos tisulares de fibrina difieren notablemente en su composición cuantitativa y cualitativa. Se han realizado estudios de interacciones *in vitro* con un adhesivo de fibrina ya comercializado que contiene aprotinina (un inhibidor de la fibrinólisis de origen bovino). Estos estudios han demostrado que el empleo de este tipo de adhesivo de fibrina con ChondroCelect es seguro. No se han realizado estudios de interacciones con otros tipos de adhesivos de fibrina. Sin embargo, el uso concomitante de otro tipo de adhesivo de fibrina con un inhibidor sintético de la fibrinólisis (ácido tranexámico) en el ensayo clínico pivotal no mostró ningún problema de seguridad.

Los analgésicos deben usarse conforme a la las recomendaciones del cirujano responsable.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de condrocitos autólogos en mujeres embarazadas.
Los estudios convencionales de toxicidad para la reproducción y desarrollo no se consideran relevantes, dada la naturaleza y las indicaciones clínicas de este tratamiento con células autólogas.
ChondroCelect se utiliza para reparar lesiones del cartílago de la rodilla y se implanta con el procedimiento de ICA durante cirugía abierta de rodilla, por lo que no se debe usar durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos relativos al uso de ChondroCelect durante la lactancia. Dada la naturaleza local de ChondroCelect no se prevén reacciones adversas en el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia tras considerar los posibles beneficios del tratamiento para la madre y el posible riesgo para el niño.

Fertilidad

No hay datos relativos a los posibles efectos del tratamiento con ChondroCelect en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la naturaleza quirúrgica del procedimiento, la influencia de la implantación de ChondroCelect sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Durante el período de rehabilitación posterior al tratamiento con ChondroCelect, los pacientes deben acudir al médico que les esté tratando y seguir exactamente sus indicaciones.
La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser limitada durante el período de rehabilitación.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante un ensayo clínico aleatorizado y controlado en la población diana, 51 pacientes recibieron tratamiento con ChondroCelect. En estos pacientes se utilizó un colgajo perióstico para fijar el implante.
Se observaron reacciones adversas en el 78,4 % de los pacientes durante un período de seguimiento postoperatorio de 36 meses.

Con relación a ChondroCelect:

- artralgia
- hipertrofia del cartílago
- crepitación articular
- derrame sinovial
- fracaso del tratamiento
- deslaminación

Las reacciones adversas que se incluyen son las más frecuentes, entre ellas, el fracaso del tratamiento y la deslaminación son las más graves.

Con relación a una intervención quirúrgica en la rodilla

- inflamación articular (posoperatoria)
- artralgia
- pirexia
- artrofibrosis
- menor amplitud de movimiento de la rodilla

La mayoría de las reacciones adversas notificadas eran esperadas al estar relacionadas con la cirugía abierta de rodilla. Estas reacciones fueron en general leves y desaparecieron en las semanas siguientes a la intervención quirúrgica.

Tabla de reacciones adversas

Se incluyen según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes (⩾1/10), frecuentes (⩾ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (⩾1/1.000 a <1/100); raras (⩾1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**
	⩾1/10	de ⩾1/100 a <1/10	de ⩾1/1.000 a <1/100

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ⩾1/10	Frecuentes de ⩾1/100 a <1/10	Poco frecuentes de ⩾1/1.000 a <1/100
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda, hematoma, flebitis superficial	Embolia grasa, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Apnea	Embolia pulmonar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Ineficacia del medicamento, alteración de la marcha, problemas de cicatrización, hipersensibilidad en el lugar del implante, edema periférico, pirexia	Atrofia, molestias, lesión granulomatosa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Complicación del injerto, deslaminación del injerto, lesión del cartílago, lesión, lesión articular, reacción en el lugar del procedimiento	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, hipertrofia cartilaginosa, crepitación articular, inflamación articular	Artrofibrosis, reducción de la amplitud del movimiento articular, derrame sinovial, bloqueo articular, artritis artropatía, quiste óseo, inflamación ósea, bursitis, condropatía, exostosis, hemartrosis, inestabilidad articular, rigidez articular, cuerpo suelto en la articulación, reducción de la movilidad, atrofia muscular, artrosis quiste sinovial, sinovitis, trastorno tendinoso, tendinitis	Condromalacia, gonartrosis
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía autonómica, síndrome de dolor regional complejo, dolor en la extremidad,	Hiperestesia, migraña, fotofobia, accidente isquémico

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ⩾1/10	Frecuentes de ⩾1/100 a <1/10	Poco frecuentes de ⩾1/1.000 a <1/100
		neuropatía periférica, síncope, síntoma de Trendelenburg	transitorio
Exploraciones complementarias		Artroscopia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Infección de la herida, erisipela, eritema, cicatriz hipertrófica, complicación de la herida posoperatoria, prurito, dolor en la cicatriz, dehiscencia de la herida, supuración de la herida	Prurito en la cicatriz
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	

Descripciones de las reacciones adversas seleccionadas

Artrofibrosis
En el programa de uso compasivo se observó una mayor incidencia de artrofibrosis y reducción de la amplitud del movimiento articular en el subgrupo de pacientes con lesión rotuliana (8,2 % y 13,1 % respectivamente) frente a los pacientes con lesiones no rotulianas (0,6 % y 2,6 % respectivamente).

Hipertrofia del cartílago
En la mayoría de los 370 pacientes incluidos en el programa de uso compasivo, se utilizó una membrana de colágeno en lugar de un colgajo perióstico para sellar la lesión. Según la bibliografía actual, la incidencia de hipertrofia cartilaginosa puede reducirse empleando una membrana de colágeno para cubrir el lugar de la lesión, en lugar de un colgajo perióstico (Gooding y cols., 2006; Niemeyer y cols, 2008). Cuando se utilizó una membrana de colágeno para sellar el lugar de la lesión tras la aplicación de ChondroCelect, se observó que la incidencia de hipertrofia cartilaginosa era del 1,8 %, frente al 25 % obtenido en el ensayo controlado y aleatorizado.

Se ha notificado *sinovitis* y *lesiones en el hueso subcondral* en modelos animales y existen posibles riesgos con el uso de ChondroCelect.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos para enfermedades del sistema músculo-esquelético, código ATC: M09AX02

No se han realizado estudios farmacodinámicos convencionales de ChondroCelect.

Eficacia clínica
La eficacia de ChondroCelect se evaluó en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado (TIG/LEY/01/2000) y en los dos primeros años de su fase de extensión de 4 años (TIG/LEY/01/2000EXT). Se comparó ChondroCelect frente al procedimiento de microfracturas para la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago de los cóndilos femorales de la rodilla. Cincuenta y un pacientes recibieron tratamiento con ChondroCelect y 61 mediante el procedimiento de microfracturas. Los pacientes con edades comprendidas entre 18 y 50 años que presentaban una lesión sintomática única del cartílago de los cóndilos femorales de entre 1 y 5 cm^2 cumplían los criterios de inclusión. Los pacientes podían no haber recibido ningún tratamiento previo o haberse sometido a una artroscopia o a otro procedimiento quirúrgico de reparación previo. Se excluyó a los pacientes con lesión del cartílago femororrotuliano, OCD, una profundidad de lesión mayor de 0,5 cm, trasplante previo de menisco, mosaicoplastia previa y microfractura previa (en los 12 meses anteriores). Los pacientes debían acceder a participar activamente en un protocolo estricto de rehabilitación y en un programa de seguimiento.

La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión de rodilla era ligeramente mayor en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas (2,0 años frente a 1,6 años). Un mayor número de pacientes en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas se había sometido a una operación previa de rodilla (88 % frente al 77 %). En el grupo de ChondroCelect, el 77 % de los pacientes presentaba una lesión del cóndilo medial y el 23 %, del cóndilo lateral.

La exploración histológica de la biopsia a los 12 meses de la reparación indicó una reparación estructural superior en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas. Hubo una mejora continua de hasta 36 meses en la medida de la variable clínica KOOS (puntuación en la escala de valoración de la artrosis y las lesiones de rodilla) en los dos grupos de tratamiento. El beneficio estimado era mayor en el grupo de ChondroCelect pero el resultado no era estadísticamente significativo. En este punto temporal, se evaluó a 41 pacientes del grupo de ChondroCelect y a 49 del grupo de microfracturas. Los pacientes que hacía menos de 3 años que presentaban síntomas (n=27 en el grupo de ChondroCelect y n=32 en el grupo de las microfracturas) fueron los que más se beneficiaron de ChondroCelect. En cuanto a los pacientes en los que había transcurrido más tiempo desde la aparición de los síntomas, no se observó ninguna diferencia aparente entre los dos grupos. En 2 de los 51 pacientes fue necesario reoperar la lesión tratada debido a la deslaminación del injerto o por aflojamiento de periostio en los 36 meses siguientes a la implantación de ChondroCelect, frente a 7 de los 61 pacientes tratados con microfracturas, que generalmente mostraron una reparación insuficiente o inadecuada del cartílago.

Tras el periodo de seguimiento de 5 años, se evaluaron 37 pacientes del grupo de ChondroCelect y 40 del grupo de microfracturas. En general, después de 36 meses hasta 60 meses después del tratamiento se mantuvo el efecto beneficioso clínicamente relevante del implante de ChondroCelect observado en la situación basal. En ese tiempo no se observaron diferencias estadísticamente significativas de los beneficios clínicos entre los grupos de ChondroCelect y de microfractura. En el subgrupo de pacientes con aparición reciente de síntomas (< 3 años) el beneficio clínico de ChondroCelect en comparación con la microfractura fue significativamente mayor, lo que confirma los resultados después de 36 meses de tratamiento. En pacientes con aparición más tardía de los síntomas, los dos tratamientos exhibieron idéntica eficacia. Siete pacientes tratados con ChondroCelect necesitaron una reintervención, en comparación con 10 del grupo de microfractura. La falta de eficacia del tratamiento en el grupo de ChondroCelect estuvo generalmente relacionada con la exfoliación del injerto.

Los pacientes con lesiones de tamaño superior a 5 cm^2 han recibido tratamiento únicamente dentro del programa de uso compasivo. Los datos de seguridad obtenidos en estos pacientes no indican ningún problema específico de seguridad. En el futuro se obtendrán más datos clínicos en pacientes con lesiones de mayor tamaño.

Dieciséis pacientes menores de 18 años han sido tratados con ChondroCelect en el programa de uso compasivo. No se han observado problemas de seguridad específicos en estos pacientes. Si tras la evaluación de la relación beneficio/riesgo, el cirujano resonsable considera adecuado tratar con este medicamento a pacientes menores de 18 años, deberá prestarse atención especial para confirmar que la placa de crecimiento está totalmente cerrada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El producto se implanta localmente.
Debido a la naturaleza y las indicaciones clínicas de ChondroCelect, no procede realizar estudios convencionales de farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos sobre la implantación de condrocitos expandidos en ganado caprino y en ratones no muestran riesgos especiales para los seres humanos.
En los estudios realizados en cabras, se observaron signos leves de sinovitis en la mayoría de los animales, incluidos los controles, 10 semanas después de la operación. La inflamación remitió con el tiempo y los parámetros volvieron a sus valores basales, persistiendo sólo algunos signos muy leves y locales de sinovitis en unos pocos animales. Aunque se cree que estas reacciones están principalmente relacionadas con la intervención quirúrgica, no se puede descartar del todo una posible influencia de los condrocitos expandidos.
En la mayoría de los animales de un estudio realizado en ovejas, se obervó penetración de las células trasplantadas en el hueso subcondral; en dos de estos casos se observó penetración completa en la médula ósea subyacente. Este hallazgo podría estar relacionado con la incapacidad para lograr un apoyo gradual sin carga después de la intervención quirúrgica en estos modelos y, por tanto, no puede extrapolarse directamente a la situación humana.

Una variante técnica del procedimiento ACI es el método de cultivo celular, en el que las células se siembran en una membrana de colágeno antes de la implantación. Un estudio preclínico con el modelo ortotópico de cabra demostró que esta técnica ofrecía resultados comparables a los de la técnica Brittberg, siempre que se procure una buena fijación mediante sutura de los bordes de la membrana de colágeno. El uso de pegamento de fibrina en el lecho defectuoso en lugar de suturas para sujetar el implante arrojó unos resultados no óptimos que sugerían la necesidad de contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (con aminoácidos, vitaminas, sales e hidratos de carbono).

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

48 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15°C y 25°C.
No refrigerar o congelar.
Conservar el vial del producto dentro del tubo Falcon en el envase exterior con cierre de rosca de plástico para protegerlo de la luz y de la contaminación bacteriana/fúngica.
No irradiar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

ChondroCelect se presenta como una dosis de tratamiento individual (tubo Falcon) contenida en 1 a 3 viales de vidrio tipo I de 1 ml. Cada vial contiene 0,4 ml de suspensión de condrocitos humanos autólogos y está cerrado con un tapón de clorobutilo y un precinto de aluminio.
Los viales se introducen en un tubo Falcon estéril con tapón de rosca de plástico.
El tubo Falcon se coloca en un envase exterior con tapón de rosca de plástico junto con los materiales quirúrgicos (jeringa estéril de 1 ml, catéter intravenoso de calibre 18 y dos juegos de suturas Vicryl 6.0) y un monitor de temperatura.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

ChondroCelect está indicado sólo para uso autólogo. Antes de su implantación, compruebe que el nombre del paciente se corresponde con la identificación del paciente/donante que figura en la documentación enviada y en el vial del producto.

Antes de la administración de ChondroCelect, el vial debe golpearse suavemente para resuspender las células.

ChondroCelect no debe esterilizarse. Si el vial de ChondroCelect está dañado o su esterilidad se ha visto comprometida, no deberá utilizarse el producto y habrá que devolverlo a TiGenix.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2
3001 LEUVEN
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/563/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 5 de octubre 2009
Fecha de la última renovación: 22 de agosto 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.